

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

JST-106-PCT
reference ⑤

(11)Publication number : 09-096605
(43)Date of publication of application : 08.04.1997

(51)Int.Cl.

G01N 21/27
// G01N 33/543

(21)Application number : 07-276800
(22)Date of filing : 28.09.1995

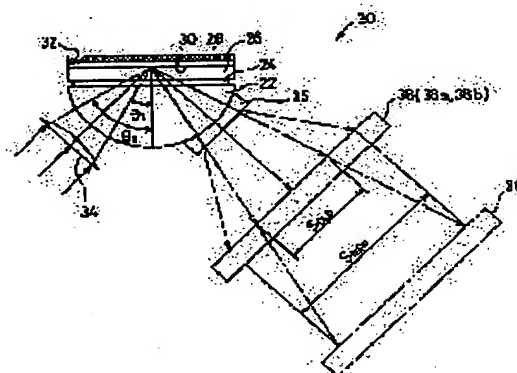
(71)Applicant : TOTO LTD
(72)Inventor : OSADA TAIJI
UCHIYAMA KENICHI

(54) BIOSENSOR

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To achieve both miniaturization of a biosensor and improvement of measuring sensitivity of the diosensor.

SOLUTION: The biosensor 20 is equipped with a semicylindrical lens 22. A sample plate 26 is placed on an upper surface of the lens 22 via a matching oil 24. The upper surface of a sample plate 26 is a light reflection face 30 because of a vapor-deposited Au thin film 28 thereby forming an evanescent wave coupling. The biosensor 20 condenses light projected from a light source such as an LED or the like by a condenser lens 34 linearly to the light reflection surface 30. The semicylindrical lens 22 has a concave lens 36 on the side where a totally reflected light from the light reflection surface 30 projects. Curved faces of the lenses 22 and 36 are bonded, so that the lenses are one body. The reflected light projects outside from the concave lens 36. Accordingly, the reflected light is guided to a CCD image pick-up element 38 in a wide range because of change of route by the concave lens 36.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-96605

(43) 公開日 平成9年(1997)4月8日

(51) Int. Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N 21/27			G 0 1 N 21/27	C
// G 0 1 N 33/543	5 9 5		33/543	5 9 5

審査請求 未請求 請求項の数 8 F D (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願平7-276800

(22) 出願日 平成7年(1995)9月28日

(71) 出願人 000010087

東陶機器株式会社

福岡県北九州市小倉北区中島2丁目1番1号

(72) 発明者 長田 泰二

福岡県北九州市小倉北区中島2丁目1番1号 東陶機器株式会社内

(72) 発明者 内山 兼一

福岡県北九州市小倉北区中島2丁目1番1号 東陶機器株式会社内

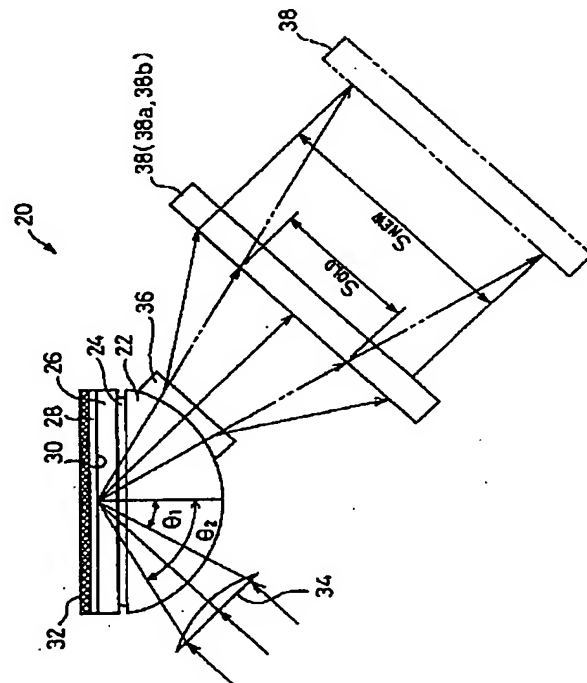
(74) 代理人 弁理士 五十嵐 孝雄 (外3名)

(54) 【発明の名称】 バイオセンサ

(57) 【要約】

【課題】 バイオセンサの小型化と測定感度の向上との両立を図る。

【解決手段】 バイオセンサ20は、かまぼこ型レンズ22を備え、その上面には、マッチングオイル24を介在させてサンプルプレート26が載置されている。サンプルプレート26の上面は、蒸着されたAu薄膜28により光反射面30とされ、エバネッセント波結合が形成される。そして、バイオセンサ20は、LED等の光源から照射された光を集光レンズ34により集光し、その光を光反射面30にライン状に集光して照射する。かまぼこ型レンズ22は、光反射面30で全反射した反射光が出射する側に、凹レンズ36を両レンズ曲面が接合するよう一体に備え、反射光はこの凹レンズ36から外部に出射する。よって、CCD撮像素子38には、凹レンズ36による光の進行経路の変更により、広い範囲で反射光が導かれる。



1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 金属薄膜が設けられた光反射面において幾何学的な全反射条件で光を反射する透光性の光透過媒体を有し、該光透過媒体と前記金属薄膜でエバネッセント波結合を形成する光学系を用いて、前記金属薄膜に接触した被測定溶液中の測定対象基質を測定するバイオセンサであって、前記光学系は、光源から照射される光を前記光反射面に集光する集光手段と、該集光される光を前記光透過媒体に至るまで伝送すると共に、前記光反射面で反射して前記光透過媒体を透過した前記反射光を伝送して外部に出射する光伝送体と、前記反射光を外部で受光し、該反射光の光量を検出する受光手段とを備え、前記光伝送体は、外部に出射する反射光の進行経路を前記受光手段の受光領域が拡張する側に変更して前記受光手段に前記反射光を導く前記反射光の伝送経路を形成するバイオセンサ。

【請求項2】 請求項1記載のバイオセンサであって、前記光伝送体は、かまぼこ型のレンズと、凹レンズとを有し、前記かまぼこ型のレンズにおける前記反射光の出射側のレンズ曲面に前記凹レンズのレンズ曲面を接合してなる。

【請求項3】 請求項1記載のバイオセンサであって、前記光伝送体は、前記反射光の出射箇所凹状曲面に形成された出射面を有する。

【請求項4】 請求項1記載のバイオセンサであって、前記光伝送体は、前記反射光の出射箇所凸状曲面に形成された出射面を有し、該出射面における前記凸状曲面の曲率は、前記出射面で屈折した光が前記受光手段に至る以前で集光されて前記受光手段に拡大した像を結像する曲率とされている。

【請求項5】 請求項3又は請求項4いずれか記載のバイオセンサであって、前記光伝送体は、幾何学的な全反射条件で光を反射する全反射面を対向させ、該全反射面間において光の波動を閉じ込めて光を伝送する透光性基板からなる。

【請求項6】 請求項5記載のバイオセンサであって、前記集光手段は、かまぼこ型のレンズを有し、該かまぼこ型のレンズは、前記透光性基板における前記光源側端面に接合されている。

【請求項7】 請求項6記載のバイオセンサであって、前記かまぼこ型のレンズは、前記透光性基板における前記光源側の端面に一体形成されている。

【請求項8】 請求項5ないし請求項7いずれか記載のバイオセンサであって、

2

前記光透過媒体は前記透光性基板の一部とされており、前記光反射面は前記透光性基板の一端面に前記金属薄膜を設けて形成されている。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、光学系を用いて被測定溶液中の測定対象基質を測定するバイオセンサに関し、詳しくは、金属薄膜が設けられた光反射面において幾何学的な全反射条件で光を反射する透光性の光透過媒体を有し、該光透過媒体と前記金属薄膜でエバネッセント波結合を形成する光学系を用いたものに関する。

【0002】

【従来の技術】一般に、バイオセンサでは、血液中の特定蛋白や抗原等の血液中成分、或いは尿中のグルコース、アスコルビン酸等の尿中成分である測定対象基質を、これら基質に対する識別機能をも有し当該基質と生物化学的反応を起こす生体物質が用いられている。そして、この生物化学的反応の進行に伴う種々の物理化学的な変位量を物理化学デバイスにより検出し、測定対象基質の特定やその濃度等が検出される。例えば、生物化学的反応により消費或いは生成する電極活性物質の電極反応を介して基質濃度を検出するものや、生物化学的反応の進行に伴って起きるエンタルピー変化をサーミスタで検出して基質濃度を検出するものなどがあり、これらのバイオセンサは早くから実用化されている。

【0003】その一方で、近年では、生物化学的反応の進行に伴う誘電率の変化に着目し、光学的なデバイスを用いて被測定溶液中の測定対象基質を測定するバイオセンサが提案されている（特開平1-138443、特許出願公表平4-501462）。このバイオセンサでは、光学系として、金属薄膜が設けられた光反射面において幾何学的な全反射条件で光を反射する透光性の光透過媒体を有し、この光透過媒体と金属薄膜でエバネッセント波結合を形成する光学系が用いられている。その測定原理は、次の通りである。

【0004】エバネッセント波結合を形成する光学系の光透過媒体、例えばプリズムにp偏光を全反射条件を満たした種々の入射角で光反射面に照射すると、入射角がある値のときに特異な現象が起きる。即ち、p偏光が光反射面に照射されると、金属薄膜のプリズム側膜面には入射角 θ を変数とする波数のエバネッセント波が生じる。そして、金属は固体プラズマと見なすことができるので、金属薄膜の反プリズム側膜面（以下、薄膜外表面という）には、量子論的な電荷密度の波としての表面プラズモン波が光のトンネル効果により生じる。この表面プラズモン波は、薄膜外表面を境界面として金属薄膜と接触する媒質との間の波動として生じる。

【0005】そして、入射角 θ がある値のときには、このエバネッセント波と表面プラズモン波とがその波数が一致して共鳴する表面プラズモン共鳴現象が起き、光の

10

20

30

40

50

エネルギーが表面プラズモン波の励起エネルギーに使われる。この際、エネルギー的には、光反射面に入射した光のエネルギーは表面プラズモン波の励起に使われたエネルギーと反射面からの反射光のエネルギーの和に等しいという関係がある。このため、反射角とエネルギー（光量）の変化の様子を例えばマルチチャンネル式の受光機器を用いて測定して、表面プラズモン共鳴現象の有無、延いては当該現象が起きた時の入射角を求めることができる。

【0006】その一方、表面プラズモン共鳴現象が起きる際の入射角と媒質の屈折率とは相関関係にあり、この屈折率は、マクスウェルの方程式から媒質の誘電率で規定でき、生体物質による生物化学的反応の進行と誘電率とは相関関係にある。よって、反射光の光量が急激に減少したときの反射角からその時の入射角が決まり、上記の各相関関係から生体物質による生物化学的反応の進行の程度、即ち基質濃度が算出される。

【0007】ところで、このようなバイオセンサにあっては、金属薄膜の薄膜外表面のごく近傍、詳しくはトンネル効果を起こすエバネッセント領域（約100nm）において基質と生体物質との生物化学的反応が起こる必要がある。このため、特許出願公表平4-501605に提案されているように、生体物質を固定した層いわゆるリガンド層を金属薄膜の上記膜面に固定化することが一般に行なわれている。

【0008】このように、エバネッセント波結合を形成する光学系を用いて被測定溶液中の測定対象基質を測定するバイオセンサは、被測定溶液の着色程度や不透明さなどの影響を受けない、或いは金属薄膜の薄膜外表面に基質と生物化学的反応を起こす生体物質を固着しておくだけでよい等の利点を有するので、急速に普及しつつある。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】上記したバイオセンサにあっては、金属薄膜の薄膜外表面近傍の誘電率の変化検知をその測定原理としている。よって、リガンド層への低分子量分子の基質の吸着や当該層への基質吸着が少量の場合には、誘電率変化が少ないため測定感度が低下する。

【0010】測定感度の向上を図るための一つの方策としては、反射光強度（受光光量）-反射角曲線の角度分解能を高めることが考えられる。この角度分解能は、マルチチャンネル受光機器を構成する各受光素子の大きさとその間隔とが一定であれば、プリズムから当該受光機器の離間距離で規定される。そして、受光機器がプリズムから離れればその受光領域が広がって受光素子の並びに沿った受光光量の分布を拡散できるため、反射角の角度分解能を高めることができる。例えば、約20μmの大きさの受光素子をできるだけ近接して配置したマルチチャンネル受光機器では、プリズムから20cm離れた場合の各受光素子の分解能は0.1m度に相当する。と

ころが、受光機器をプリズムから40cm離すと、その分解能は0.05m度となり約2倍の分解能となる。

【0011】このように受光機器をプリズムから離せば容易に角度分解能を高めて測定感度を向上させることができるが、受光機器を離間させる都合上、センサが大型化する。その反面、センサを小型化すれば、受光機器がプリズムに近づくので測定感度の向上が図れない。なお、受光素子を小さくすれば受光機器を離間させなくても角度分解能を高めることができたセンサの小型化を図ることができるが、受光素子の微細化にも物理的限界がある都合上、小型化と分解能の向上は制限される。

【0012】本発明は、上記問題点を解決するためになされ、センサの小型化と測定感度の向上との両立を図ることを目的とする。

【0013】

【課題を解決するための手段およびその作用・効果】かかる課題を解決するため、本発明のバイオセンサは、金属薄膜が設けられた光反射面において幾何学的な全反射条件で光を反射する透光性の光透過媒体を有し、該光透過媒体と前記金属薄膜でエバネッセント波結合を形成する光学系を用いて、前記金属薄膜に接触した被測定溶液中の測定対象基質を測定するバイオセンサであって、前記光学系は、光源から照射される光を前記光反射面に集光する集光手段と、該集光される光を前記光透過媒体に至るまで伝送すると共に、前記光反射面で反射して前記光透過媒体を透過した前記反射光を伝送して外部に出射する光伝送体と、前記反射光を外部で受光し、該反射光の光量を検出する受光手段とを備え、前記光伝送体は、外部に出射する反射光の進行経路を前記受光手段の受光領域が拡張する側に変更して前記受光手段に前記反射光を導く前記反射光の伝送経路を形成する。

【0014】上記した構成の本発明のバイオセンサでは、光源からの光が光透過媒体に入射して光反射面で全反射し、光透過媒体から出射するまでの間における光の挙動は従来と同じである。つまり、光源から照射され集光手段により光反射面に集光された光は、光伝送体により伝送されて光透過媒体の光反射面に到達し当該光反射面で全反射する。そして、特定の入射角で入射した入射光については、金属薄膜の光透過媒体側膜面のエバネッセント波と金属薄膜の露出面における表面プラズモン波とがその波数が一致して共鳴する表面プラズモン共鳴現象を引き起こす。この表面プラズモン共鳴現象が起きると、光のエネルギーは表面プラズモン波の励起エネルギーに使われるので、光反射面から反射光のエネルギーは減少する。この場合、金属薄膜の露出面が測定対象基質の被測定溶液にリガンド層を介して接触すると、この基質と生体物質との生物化学的反応が進行して被測定溶液の誘電率、延いては屈折率が変化するので、上記入射角θは被測定溶液における基質濃度が反映したものとなる。

【0015】光反射面には集光により種々の入射角の光

が一度に入射して反射するので、光反射面からはそれぞれの入射角に対応する種々の反射角で全反射した反射光が光透過媒体から一度に出射する。この際、上記入射角 θ に対応する反射角の反射光のみは、エネルギーが損失した光量の低い光として光透過媒体から出射し、 θ 以外の角度の入射角に対応する反射角の反射光は、エネルギー損失のない高い光量の光として出射する。

【0016】そして、本発明のバイオセンサでは、光透過媒体から出射した反射光は、光伝送体により伝送されて外部に出射することになる。この場合、光伝送体は、外部に出射する反射光の進行経路を受光手段の受光領域が拡張する側に変更して受光手段に反射光を導く伝送経路を形成するので、反射光は、この伝送経路に沿って導かれ、受光手段にはその受光領域が拡張するようにして到達して受光される。このため、受光手段では、光透過媒体から離れなくてもその受光領域が拡張するので、受光光量の分布が拡散し角度分解能が高まる。そして、高い角度分解能の受光手段で入射角ごとの光反射面からの反射光を受光してその光量を検出する。よって、入射角とその光量との相関が感度良くとれ、反射光の光量が最低レベルのときの入射角 θ を高い精度で求めることができる。この結果、この入射角 θ と、この入射角と媒質の屈折率との相関関係、媒質の屈折率と誘電率との関係、生体物質による生物化学的反応の進行と誘電率との相関関係等から、基質濃度の高精度の算出が可能となる。

【0017】つまり、本発明のバイオセンサでは、光反射面で反射して光透過媒体から出射した反射光を、その進行方向を受光手段の受光領域が拡張する側に変更して受光手段に導くので、反射光の受光領域の拡張を通した角度分解能の向上を、受光手段の光透過媒体からの離間を行なうことなく実現する。この結果、本発明のバイオセンサによれば、センサの小型化と測定感度の向上とを両立することができる。

【0018】上記の本発明のバイオセンサにおいて、前記光伝送体は、かまぼこ型のレンズと、凹レンズとを有し、前記かまぼこ型のレンズにおける前記反射光の出射側のレンズ曲面に前記凹レンズのレンズ曲面を接合してなる。

【0019】この構成では、光源から照射され光反射面に集光された光は、かまぼこ型のレンズを通過して光透過媒体の光反射面に到達し、当該光反射面で全反射する。そして、この反射光は、光透過媒体を経てかまぼこ型のレンズを通過し、その後は、当該レンズの出射側のレンズ曲面に接合された凹レンズを通過して外部に出射される。よって、この凹レンズにより、反射光は、受光手段にその受光領域が拡張するようにして到達して受光される。このため、この構成によれば、受光手段に至るまでの反射光の進行経路変更および導光を凹レンズにて行なって、受光手段における受光領域の拡張と受光光量の分布拡散を図ることができ、これを通してセンサの測

定感度を向上することができる。しかも、この構成によれば、凸レンズは独立して配置されてはならず、光伝送体の一構成部材であるので、センサをより小型化することができる。

【0020】また、上記の本発明のバイオセンサにおいて、前記光伝送体は、前記反射光の出射箇所に凹状曲面に形成された出射面を有する。

【0021】この構成では、光源から照射され光反射面に集光された光は、光伝送体を通過して光透過媒体の光反射面に到達し、当該光反射面で全反射する。そして、この反射光は、光透過媒体を経て光伝送体に至り、その出射箇所に凹状曲面に形成された出射面から外部に出射される。よって、この凹状曲面の出射面における屈折により、反射光は、その進行経路が外側に広がるようにして変更されて出射面から出射し、外部の受光手段に至る。このため、反射光は、その受光領域が拡張するようにして到達して受光される。つまり、受光手段に至るまでの反射光の進行経路変更および導光を、光伝送体の出射箇所に形成した凹状曲面の出射面にて行なって、受光手段における受光領域の拡張と受光光量の分布拡散を図り、これを通してセンサの測定感度を向上することができる。しかも、この構成によれば、上記した反射光の進行経路変更および導光を図るに当たり独立した部材を必要としないので、センサをより一層小型化することができる。

【0022】また、上記の本発明のバイオセンサにおいて、前記光伝送体は、前記反射光の出射箇所に凸状曲面に形成された出射面を有し、該出射面における前記凸状曲面の曲率は、前記出射面で屈折した光が前記受光手段に至る以前で集光されて前記受光手段に拡大した像を結像する曲率とされている。

【0023】この構成では、光源から照射され光反射面に集光された光は、光伝送体を通過して光透過媒体の光反射面に到達し、当該光反射面で全反射する。そして、この反射光は、光透過媒体を経て光伝送体に至り、その出射箇所に凸状曲面に形成された出射面から外部に出射される。ところで、この出射面は、その凸状曲面の曲率が出射面で屈折した光が受光手段に至る以前で集光されて受光手段には拡大した像を結像する曲率とされている。よって、この凸状曲面の出射面における屈折により、反射光は、その進行経路が受光手段に至る以前で集光した後に受光手段には拡大した像を結像するようにして変更されて出射面から出射し、外部の受光手段に至る。このため、反射光は、その受光領域が拡張するようにして到達して受光される。つまり、受光手段に至るまでの反射光の進行経路変更および導光を、光伝送体の出射箇所に特定の曲率で形成した凸状曲面の出射面にて行なって、受光手段における受光領域の拡張と受光光量の分布拡散を図り、これを通してセンサの測定感度を向上することができる。しかも、この構成によれば、上記し

た反射光の進行経路変更および導光を図るに当たり独立した部材を必要としないので、センサをより一層小型化することができる。

【0024】前二つの構成において、前記光伝送体は、幾何学的な全反射条件で光を反射する全反射面を対向させ、該全反射面間において光の波動を閉じ込めて光を伝送する透光性基板からなる。

【0025】この構成のバイオセンサでは、金属薄膜とでエバネッセント波結合を形成する光透過媒体に光源から光を伝送するに当たり、光の伝送路を透光性基板で形成する。また、光反射面で反射して光透過媒体から出射した反射光を外部に射出させるまでの光の伝送路をも、この透光性基板で形成する。透光性基板は、対向する全反射面で光を全反射させつつ当該全反射面間において光の波動を閉じ込めて光を伝送するので、この透光性基板に入射した光を経て光透過媒体、延いては光反射面に伝送し、その総ての光を光反射面での全反射を経て外部に出射させ受光手段での受光に供する。

【0026】つまり、この構成のバイオセンサでは、光透過媒体への光の伝送および当該光透過媒体からの光の伝送に、全反射面を対向させた透光性基板を用いるに過ぎず、加工精度が高くてそのコストが高い特別な光学デバイスを必要としない。また、特別なレンズ等の光学デバイスでは、その取り扱い時に手を触れて指紋や塵等を付けると、光の透過が阻害され測定精度に悪影響を及ぼすが、この構成では、その組み付け時等に透光性基板の表面に手を触れたりしても、当該表面は全反射面とされているので光の伝送に支障はない。このため、この構成によれば、センサの使い勝手の向上とコスト低下を両立することができる。

【0027】更に、光透過媒体と透光性基板との間に、この両者の間における光の伝送に悪影響を及ぼさないように調和された屈折率を有するマッチングオイルを用いるにしても、その流動による不具合に次のように対処できる。

【0028】マッチングオイルが環境温度の上昇等によりその流動性が高まって光透過媒体と透光性基板との間から流動して光の入射面や出射面に至ると、光の透過が阻害されると共に不用意な光の散乱を起こし、測定精度の低下を招く。しかし、この構成では、透光性基板の大きさやその形状を適宜変更することで、透光性基板における光透過媒体の接合面と透光性基板への光の入射面および出射面とを十分に離間させたり、オイルたまりを設置等したりして、流動オイルを透光性基板の入射面や出射面に到達し難くできる。このため、この構成によれば、マッチングオイルに起因する測定精度の低下を回避して高い測定精度を維持することができる。

【0029】なお、この構成のバイオセンサにおける光の挙動は、光透過媒体に至るまでの光（入射光）の伝送および光反射面で全反射して光透過媒体から出射してか

らの光（反射光）の伝送が透光性基板の全反射面で全反射しつつ行なわれる点以外は、従来と同じである。

【0030】上記の構成において、前記集光手段は、かまぼこ型のレンズを有し、該かまぼこ型のレンズは、前記透光性基板における前記光源側端面に接合されている。

【0031】この構成では、光源から照射された光をかまぼこ型のレンズ光により反射面に集光させるが、このかまぼこ型のレンズは、独立して配置されてはならず、光伝送体をなす透光性基板における光源側端面に接合されている。よって、この構成によれば、センサをより小型化することができる。

【0032】上記の構成において、前記かまぼこ型のレンズは、前記透光性基板における前記光源側の端面に一体形成されている。

【0033】この構成によれば、集光手段をなすかまぼこ型のレンズと光伝送体をなす透光性基板とが一体なので、センサの取り扱いが容易となって使い勝手を高めることができる。また、かまぼこ型のレンズと透光性基板の光源側端面との間にマッチングオイルを用いる必要がない。よって、この構成によれば、マッチングオイルの流動が起き得ないので、当該流動の原因となる使用環境温度等についての配慮を要せず、その使い勝手を更に高めることができる。

【0034】前三つの構成において、前記光透過媒体は前記透光性基板の一部とされており、前記光反射面は前記透光性基板の一端面に前記金属薄膜を設けて形成されている。

【0035】この構成では、光透過媒体を透光性基板の一部とし、この透光性基板の一端面に金属薄膜を設けて光反射面を形成するので、マッチングオイルを用いる必要がない。よって、この構成によれば、マッチングオイルの流動が起き得ないので、当該流動の原因となる使用環境温度等についての配慮を要せず、その使い勝手を更に高めることができる。

【0036】

【発明の実施の形態】次に、本発明に係るバイオセンサの実施の形態を、その実施例に基づき説明する。図1は第1実施例のバイオセンサ20の概略側面図である。

【0037】図示するように、バイオセンサ20は、かまぼこ型のレンズ（かまぼこ型レンズ）22を備え、このかまぼこ型レンズ22の上面には、マッチングオイル24を介在させてサンプルプレート26が載置されている。サンプルプレート26は、かまぼこ型レンズ22と同質の光透過性材料から形成されており、その屈折率は、かまぼこ型レンズ22と同一である。また、マッチングオイル24は、その屈折率がかまぼこ型レンズ22やサンプルプレート26と同程度のオイルであり、かまぼこ型レンズ22とマッチングオイル24との間の屈折率の整合を取るよう機能する。よって、当該機能を果た

し得るものであれば、マッチングオイル24に替えて、ゲル、疎水性高分子等を用いることもできる。

【0038】サンプルプレート26の上面には、金の薄膜(Au薄膜)28が50nmの膜厚で蒸着形成されており、サンプルプレート26上面は、このAu薄膜28の蒸着範囲に亘って幾何学的な全反射条件で光を反射する全反射面の光反射面30となる。そして、サンプルプレート26とこのAu薄膜28で、光反射面30においてエバネッセント波結合が形成されている。更に、このAu薄膜28の露出膜面(以下、単に表面という)には、測定対象基質に対する識別機能を有し該基質と生物化学的反応を起こす生体物質を固定化したリガンド層32が形成されている。なお、このリガンド層32は、紙面の手前側と奥側とで2分割されており、手前側のリガンド層32は活性のある生体物質を固定化したリガンド層とされ、奥側他方のリガンド層32は失活した生体物質を固定化したリガンド層とされている。つまり、基質測定用センサ部としては手前側のリガンド層32が用いられ、その補正用センサ部には奥側のリガンド層32が用いられる。この場合、生体物質の失活は、強酸や強アルカリにより、或いは紫外線等の電子線照射や超音波処理、70℃程度での加熱処理等の失活処理によりなされる。

【0039】また、バイオセンサ20は、LED(発光ダイオード)等の単一波長の光をライン状に発する図示しない光源を備え、この光源からかまぼこ型レンズ22に向けて光を照射する。光源とかまぼこ型レンズ22の間には、かまぼこ型レンズ22の手前において集光レンズ34が、更に光源と集光レンズ34との間には図示しないp偏光板が配置されている。そして、集光レンズ34は、当該レンズを通過した光がかまぼこ型レンズ22、サンプルプレート26を経て光反射面30にライン状に集光するよう、かまぼこ型レンズ22の焦点距離等を考慮してその位置が調整されている。従って、光源から照射された光は、p偏光された後に集光レンズ34に至り、その後は、p偏光としてかまぼこ型レンズ22、サンプルプレート26を透過し光反射面30にライン状に集光される。よって、この光反射面30には、p偏光が、集光レンズ34の焦点距離Fや開口長D、集光レンズ34の光軸の角度等で定まる所定範囲の入射角($\theta_1 \sim \theta_2$)で到達する。

【0040】一方、光反射面30で全反射した反射光がかまぼこ型レンズ22から出射する側には、凹レンズ36と受光した光量を検出して電気信号に変換するCCD撮像素子38とが配置されている。図示するように、凹レンズ36は、そのレンズ曲面をかまぼこ型レンズ22のレンズ曲面と接合させて、かまぼこ型レンズ22と一体物とされている。この際、両者のレンズ曲面には、両レンズの屈折率の相違を考慮した屈折率を有するマッチングオイルが薄く塗られている。なお、両レンズ曲面が

極めて高精度で一致しているのであれば、マッチングオイルは不要であり、この場合にはかまぼこ型レンズ22と凹レンズ36は、その材料に応じた接着剤、例えば両者の材料がアクリルであればアクリル系の接着剤にて接着される。

【0041】CCD撮像素子38は、この凹レンズ36に対向してその出射側に配置されており、2048ビットの受光素子をライン状に配列してなるリニアイメージセンサである。従って、光反射面30で全反射した光(p偏光)は、かまぼこ型レンズ22および凹レンズ36を通過して外部に出射するが、この凹レンズ36により光の進行経路が図示するように外側に変更されてCCD撮像素子38に導かれる。そして、このCCD撮像素子38により、その光量を検出される。光反射面30で反射した反射光は、光反射面30における入射光と同様、入射面内の振幅の波動であり、CCD撮像素子38では、反射角ごとの光量、即ち上記範囲の入射角($\theta_1 \sim \theta_2$)ごとの光量がCCD撮像素子38の受光範囲の受光素子により検出される。

【0042】この場合、サンプルプレート26におけるAu薄膜28の表面では、被測定溶液の誘電率が生体物質の活性の有無により以下に説明するよう変化して変化後の値に安定し、この様子がそれぞれのCCD撮像素子38から検出される。

【0043】活性のある生体物質が固定されたリガンド層32の側では、この生体物質と測定対象基質との生物化学的反応が基質濃度で規定される程度だけ進行するので、被測定溶液の誘電率、延いてはその屈折率は、生物化学的反応の進行に伴い変化し基質濃度で規定される値になると安定する。この際の被測定溶液の誘電率、延いてはその屈折率の変化は、サンプルプレート26とAu薄膜28とで形成されるエバネッセント波結合により、表面プラズモン共鳴現象が起きた場合の反射光のエネルギーの現象として観察される。

【0044】つまり、光源から照射されたp偏光は、集光レンズ34により集光されて上記した範囲($\theta_1 \sim \theta_2$)の入射角で、エバネッセント波結合が形成された光反射面30に至る。このとき、上記した範囲のうちの角度(θ_{S1})の入射角で入射したp偏光は、Au薄膜28の光反射面30側膜面のエバネッセント波とAu薄膜28の被測定溶液側の表面プラズモン波とを、その波数を一致させて共鳴させ表面プラズモン共鳴現象を引き起こす。この表面プラズモン共鳴現象が起きると、入射角が θ_{S1} の光のエネルギーは表面プラズモン波の励起エネルギーに使われて、光反射面30からの反射角が θ_{S1} の反射光のエネルギーは減少する。

【0045】このため、入射角($\theta_1 \sim \theta_2$)ごとの光反射面からの反射光を $\theta_1 \sim \theta_2$ の反射角で受光しているCCD撮像素子38における受光光量の様子は、図2に模式的に示すように、 θ_{S1} の反射光のエネルギー(光

10

20

30

40

50

量)が最低となる(図2(A))。

【0046】一方、失活した生体物質が固定されたリガンド層32の側では、測定対象基質との生物化学的反応は進行しないので、被測定溶液の誘電率、延いてはその屈折率は初期の値のまま一定である。しかし、ある角度(θ_{50})の入射角で入射したp偏光により表面プラズモン共鳴現象は起き、この場合のCCD撮像素子38における受光光量の様子は、 θ_{50} の反射光のエネルギーが最低となる(図2(B))。なお、この図2(A)、(B)に示す光量変化は、活性のある生体物質を固定化したリガンド層の側の反射光を受光するCCD撮像素子38aと、失活した生体物質を固定化したリガンド層の側の反射光を受光するCCD撮像素子38bとから、別々に取得される。

【0047】ところで、図2の模式図における横軸の入射角は、CCD撮像素子38における2048ビットの受光素子の並びに相当し、このような光量分布は、CCD撮像素子38に受光される受光領域が変化することでその様子が変わる。より具体的に説明すると、凹レンズ36が存在しない従来のバイオセンサでは、図1に二点鎖線で示すように、CCD撮像素子38の受光領域は図中SOLDで示されるのに対して、本実施例の場合の受光領域はSNEWとなる。つまり、バイオセンサ20では、凹レンズ36により光の進行経路が変更されてCCD撮像素子38への導光が行なわれ、CCD撮像素子38を離さなくてもその受光領域が拡張する。

【0048】そして、この受光領域におけるCCD撮像素子38の各受光素子での検出結果が上記の光量分布をなす。従って、受光領域が狭ければ少ない数の受光素子でしか光量分布を得られないのに対して、受光領域が拡張すれば多くの数の受光素子で光量分布を得られる。このため、受光領域が拡張した本実施例のバイオセンサ20によれば、CCD撮像素子38の角度分解能を高めることができる。その一方、凹レンズ36が存在しない従来のバイオセンサで本実施例のバイオセンサ20と同一の受光領域を得るためには、図1に示すようにCCD撮像素子38をかまぼこ型レンズ22から離間させなければならないのに対し、実施例のバイオセンサ20ではその必要がない。この結果、第1実施例のバイオセンサ20によれば、センサの小型化と測定感度の向上とを図ることができる。

【0049】ここで、上記した本実施例のバイオセンサ20と凹レンズ36が存在しない従来のバイオセンサとの対比試験について説明する。なお、これら両センサにおけるCCD撮像素子38は、2048ビットの受光素子を有する日本電気社製のリニアイメージセンサ(型番: μ PD35H73)である。また、両センサを対比試験に供するに当たっては、その測定対象基質を人血清アルブミンとし、両センサのリガンド層32には活性のある生体物質(抗体)として人血清アルブミン抗体を固

定した。

【0050】まず、バイオセンサ20のリガンド層32に純水を導入した場合の反射光強度(光量)を測定した。次いで、このリガンド層32に濃度が $50\mu\text{g}/\text{ml}$ の人血清アルブミン水溶液を導入して、人血清アルブミンとリガンド層32の生体物質とを5分間接触させた場合の反射光強度(光量)を測定した。そして、それぞれについて、反射光強度と反射角の相関関係とを得た。その結果を図3(a)に示す。なお、図における横軸は反射角に相当する各受光素子の位置を示す番号である。

【0051】次に、凹レンズ36が存在しない従来のバイオセンサで、上記と同様に、純水および人血清アルブミン水溶液($50\mu\text{g}/\text{ml}$)についての反射光強度(光量)を測定し、反射光強度と反射角の相関関係とを得た。その結果を図3(b)に示す。

【0052】この図3から判るように、実施例のバイオセンサ20では、最低の反射光強度となる受光素子の番号が純水と所定濃度の人血清アルブミン水溶液とで155移動しているのに対して、従来のバイオセンサでは46であった。従って、実施例のバイオセンサ20によれば、凹レンズ36による光の進行経路の変更並びに受光領域の拡張を通して、反射光強度変化を大きく発現させることができる。この結果、実施例のバイオセンサ20によれば、僅かな測定対象基質濃度の変化を大きな反射光強度変化として捕らえることができ、感度向上を図ることができるといえる。

【0053】次に、上記したバイオセンサ20を用いた濃度測定装置40について説明する。濃度測定装置40は、図4に示すように、上記したバイオセンサ20と、濃度演算を行なう電子制御装置42とを備える。電子制御装置42は、周知のCPU、ROM、RAMおよびI/Oポートをコモンバスを介して相互に接続して構成された論理演算回路44と、種々の電子デバイスから構成されたローパスフィルタ46(例えば、FIR型(finite-duration impulse-response)のデジタルローパスフィルタ)とを備える。このローパスフィルタ46は、活性のある生体物質が固定化された側に対応するCCD撮像素子38aと、失活した生体物質が固定化された側に対応するCCD撮像素子38bとにそれぞれ接続されている。

【0054】そして、電子制御装置42は、両CCD撮像素子38a、38bからの電気信号、即ち反射角ごとの反射光光量をローパスフィルタ46に入力し、高周波成分として重畳したノイズを除去した出力信号をローパスフィルタ46から論理演算回路44に受け渡す。次いで、この論理演算回路44にて、反射角ごとの光量の分布から反射光の光量が最低レベルのときの反射角、即ち光量が最低レベルのときの入射角を演算する。なお、この演算は、各CCD撮像素子38a、38bからの信号に基づき別個に行なわれる。また、電子制御装置42

は、図示しない光源を点灯制御するための光源点灯回路47に制御信号を出力して光源の安定点灯を図ると共に、図示しない測定開始スイッチの押圧操作を受けて、基質濃度の測定を開始する。更には、電子制御装置42は、モニタ48やプリンタ49と接続されており、基質濃度の測定結果をモニタ48に表示したりプリンタ49に打ち出す。

【0055】上記したバイオセンサ20による基質濃度の測定に際しては、活性のある生体物質が固定化されたリガンド層32と失活した生体物質が固定化されたリガンド層32のそれぞれに、被測定溶液が滴下等により導入される。すると、上記したように、生体物質の活性の有無により被測定溶液の誘電率、延いてはその屈折率の変化が観察されるので、これを通して基質濃度が求められる。

【0056】次に、上記した構成を備える実施例の濃度測定装置40が行う基質濃度測定ルーチンについて、図5のフローチャートに基づき説明する。図5は、当該ルーチンの処理を示すフローチャートであり、当該ルーチンは、電源投入後から開始される。

【0057】電源が投入されると、図示しない光源点灯ルーチンで点灯制御される光源が安定した点灯状態にあるか否かを、例えば点灯開始からの経過時間等で判断し（ステップS100）、肯定判断するまで待機する。光源が安定して点灯していると判断すれば、基質濃度の測定が開始できるとして、測定開始スイッチが押圧操作されたか否かを判断し（ステップS110）、当該スイッチがオンされるまで待機する。

【0058】基質濃度の測定に当たっては、つまりこの測定開始スイッチがオンされるまでには、測定を行なう操作者にて、既述したように両リガンドへの被測定溶液の導入が行なわれる。そして、この作業が終わると、測定開始スイッチがオンされる。

【0059】こうして操作者により測定開始スイッチがオンされれば、その信号を受けてCCD撮像素子38a、38bからのセンサ出力を読み取りを開始しその値を記憶する（ステップS130）。そして、読み取りを開始してから経過時間を計し所定時間経過（例えば、3～10分）したか否かを判断して（ステップS140）、肯定判断するまでセンサ出力の読取・記憶を継続する。このセンサ出力の読取・記憶の間に、それぞれのリガンド層32に対応するAu薄膜28の表面では、被測定溶液の誘電率が生体物質の活性の有無により上記したように変化して変化後の値に安定し、この様子がそれぞれのCCD撮像素子38a、38bから検出される（図2参照）。

【0060】ステップS140に続いては、両CCD撮像素子38a、38bから得られた反射角と光量との相関関係に基づいて、反射光の光量が最低レベルのときの入射角（ θ_{S1} 、 θ_{S0} ）をそれぞれ求める（ステップS1

50）。そして、この入射角（ θ_{S1} 、 θ_{S0} ）と、光量が最低レベルとなる入射角と媒質（被測定溶液）の屈折率との相関関係、媒質の屈折率と誘電率との関係、生体物質による生物化学的反應の進行と誘電率との相関関係等から、基質濃度を算出する（ステップS160）。なお、光量が最低レベルとなる入射角と媒質（被測定溶液）の屈折率との相関関係、媒質の屈折率と誘電率との関係、生体物質による生物化学的反應の進行と誘電率との相関関係等は、予め電子制御装置42における論理演算回路44のROMに記憶されている。

【0061】ここで、ステップS150における入射角（ θ_{S1} 、 θ_{S0} ）の算出の様子について、詳細に説明する。CCD撮像素子38a、38bは、光源は勿論、かまぼこ型レンズ22やサンプルプレート26、凹レンズ36の物理的或いは化学的特性に起因した高周波成分のノイズが重畳した反射光の光量分布を入力し、当該分布を電気信号としてローパスフィルタ46に出力する（図6（a））。このノイズは、測定を繰り返してもCCD撮像素子の同じ画素番号の箇所に発生する。このようにノイズが重畳した信号は、電子制御装置42のローパスフィルタ46により、高周波成分のノイズが除去された信号にフィルタ処理されて論理演算回路44に入力される（図6（b））。そして、このフィルタ処理済みの信号（画素番号に反射率が対応した信号）を、画素番号を変数x、反射率を変数yとした回帰式を用いた周知のn次の回帰分析に処して、入射角（ θ_{S1} 、 θ_{S0} ）が演算される。図7に、2次の回帰曲線を用いた2次の回帰分析の結果を、光量が最低レベル近傍について拡大して示す。この2次の回帰分析により入射角（ θ_{S1} 、 θ_{S0} ）が最終的に演算される。なお、 θ_{S1} と θ_{S0} は、それぞれのCCD撮像素子からの電気信号をフィルタ処理した信号に基づき演算されるので、当然に異なる値として算出される。

【0062】その後、算出した基質濃度をモニタ48（図4参照）に表示し、或いは表示と共にプリンタ49からプリントアウトしたり（ステップS170）して、本ルーチンを一旦終了する。この後には、新たな被測定溶液の両リガンド層32への導入等の準備を経て測定開始スイッチが押圧されると、上記した処理を繰り返して基質濃度を算出する。

【0063】測定対象基質が抗原であれば、上記したバイオセンサ20では一方のリガンド層32にはこの抗原に対する抗体が固定され、他方のリガンド層32には熱により失活させた抗体が固定されたものとする事で、抗原濃度を測定することができる。

【0064】上記した濃度測定装置40では、活性のある生体物質を固定したリガンド層32と失活した生体物質を固定したリガンド層32とを併用し、このそれぞれのリガンド層32に対応するAu薄膜28部分の光反射面30からの反射光をそれぞれ受光する。よって、第1

実施例のバイオセンサ20を用いた濃度測定装置40によれば、失活した生物物質を固定した側の入射角と光量との関係により、生物化学的反応以外の要因（溶液の温度、誘電率等）に起因する測定誤差を排除して測定精度の向上を図ることができる。

【0065】また、上記の濃度測定装置40では、ローパスフィルタ46により高周波成分のノイズが除去された出力信号を回帰分析して、反射光の光量が最低レベルの入射角（ θ_{S1} , θ_{S0} ）を演算する。よって、ローパスフィルタ46では除去しきれないノイズをも排除するので、入射角（ θ_{S1} , θ_{S0} ）の演算精度の向上を通して、基質濃度の測定精度をより向上させることができる。しかも、ローパスフィルタ46をFIR型のデジタルローパスフィルタで構成したので、反射光の光量（反射強度）の有効数字を増やして見掛け上の分解能を増大させ、より入射角（ θ_{S1} , θ_{S0} ）の演算精度を高めることができた。

【0066】次に、他の実施例について説明する。なお、以下の各実施例のバイオセンサの説明に当たっては、説明の重複を避ける意味で、第1実施例のバイオセンサ20と同一の部材については同一の符号を用いその説明を省略することとする。まず、第2実施例のバイオセンサについて説明する。

【0067】この第2実施例のバイオセンサ21は、図8に示すように、バイオセンサ20におけるかまぼこ型レンズ22に替わってかまぼこ型レンズ23を有し、バイオセンサ20で用いた凹レンズ36を必要としない。このかまぼこ型レンズ23は、光反射面30で反射した反射光の出射箇所、凹状曲面に形成された出射面23aを有する。この出射面23aは、これを有しないかまぼこ型レンズ23における反射光の出射箇所を研磨剤、パフ等を用いた周知のガラス研磨工程を経て形成される。

【0068】このバイオセンサ21では、光反射面30にはバイオセンサ20と同様にして光源からの光（p偏光）をライン状に集光させて、この光反射面30でp偏光を全反射させる。そして、この反射光は、かまぼこ型レンズ23の出射面23aから外部に出射してCCD撮像素子38に受光されるが、出射面23aにおける屈折により、その進行経路が図示するように外側に広がるように変更されてCCD撮像素子38に導かれる。つまり、バイオセンサ21にあって、光反射面30で全反射した反射光のCCD撮像素子38における受光領域は、CCD撮像素子38を離さなくても従来の受光領域SOLDから受光領域SNEWに拡張され、この受光領域の拡張は出射面23aによりなされる。このため、バイオセンサ21によっても、センサの測定感度の向上とセンサの小型化とを両立することができる。しかも、このバイオセンサ21によれば、出射面23aをかまぼこ型レンズ23に形成すればよく、反射光の進行経路変更およ

び導光を図るための独立した部材を必要としないので、センサのより一層の小型化とコスト低下とを図ることができる。

【0069】次に、第3実施例について説明する。この第3実施例のバイオセンサ50は、図9に示すように、光反射面までの光源からの光の伝送および光反射面で反射した反射光の外部までの伝送を行なう媒体が上記した第1、第2実施例の各バイオセンサと異なる。図示するように、バイオセンサ50は、透光性を有するアクリル基板52を備え、このアクリル基板52により光源51からの光の伝送および反射光の伝送を行なう。

【0070】このアクリル基板52は、その概略斜視図である図10に示すように、基板主面53を平行に対向させた板状体であり、それぞれの基板主面53には、周知の蒸着、スパッタリング法等によりその全面に亘ってクロム薄膜が形成されている。一方、各基板主面53の周囲端面には、いずれもクロム薄膜は形成されておらず、各端面は光の入射或いは出射が可能な面とされている。よって、アクリル基板52は、幾何学的な全反射条件で光を反射する全反射面として表裏の基板主面53を対向して備えるので、図11に示すように、周囲端面から入射した光を、この表裏の基板主面53間において光の波動を閉じ込めて伝送し、周囲端面から外部に出射させる。

【0071】バイオセンサ50は、アクリル基板52における光源51側の端面を入射端面54とし、基板上端の上端面55に対して所定角度で傾斜させている。また、バイオセンサ50は、入射端面54と光源51との間に、光源51から単一波長でライン状に照射された光を上端面55にライン状に集光させる凸レンズ（集光レンズ）56を備える。なお、光源51と集光レンズ56との間に図示しないp偏光板が配置されている点は上記した実施例と同様である。更に、アクリル基板52の上端面55には、Au薄膜28が50nmの膜厚で蒸着形成されており、上端面55は、このAu薄膜28の蒸着範囲に亘って幾何学的な全反射条件で光を反射する全反射面の光反射面30となる。従って、アクリル基板52とこのAu薄膜28で、光反射面30においてエバネッセント波結合が形成されている。更に、このAu薄膜28の露出膜面（以下、単に表面という）には、測定対象基質に対する識別機能を有し該基質と生物化学的反応を起こす生物物質を固定化したリガンド層（図示省略）が形成されている。

【0072】このバイオセンサ50では、光源51から照射された光は、p偏光された後に集光レンズ56に至り、その後は、p偏光として入射端面54からアクリル基板52に入射する。そして、アクリル基板52においては、このp偏光は、上記したようにアクリル基板52の表裏の基板主面53間に光の波動が閉じ込められて伝送され（図11参照）、光反射面30に至りここで全反

17

射する。この際、光反射面30には、p偏光が、集光レンズ56の焦点距離やその光軸の角度等で定まる所定範囲の入射角($\theta_1 \sim \theta_2$)で到達する。

【0073】なお、上記した第1、第2実施例のバイオセンサのように、活性のある生体物質が固定化されたリガンド層と失活した生体物質が固定化されたリガンド層とを備えるように構成する場合には、上記のアクリル基板52をその一方の基板主面が重なるよう接合し、その際に両アクリル基板52の上端面55を一致させればよい。

【0074】また、バイオセンサ50は、光反射面30で全反射した反射光がアクリル基板52から出射する側の端面を、凹状曲面に形成された出射端面57として備える。この場合、凹状曲面の出射端面57や入射端面54とを有するアクリル基板52は、アクリル樹脂の周知の成形方法、例えば射出成形、押し出し成形等により成形される。

【0075】なお、バイオセンサ20、21と同様に、バイオセンサ50もCCD撮像素子38を反射光の出射側に備え、また、上記した濃度測定装置40等も同様に具備されている。

【0076】このバイオセンサ50では、上記したように光反射面30に至ってここで全反射した反射光(p偏光)は、光反射面30から出射端面57まではアクリル基板52の対向する基板主面53間を上記したように伝送され(図11参照)、出射端面57に至る。そして、出射端面57から外部に出射した反射光は、CCD撮像素子38に受光されるが、出射端面57における屈折により、その進行経路が図9に示すように外側に広がるように変更されてCCD撮像素子38に導かれる。つまり、このバイオセンサ50にあっても、光反射面30で全反射した反射光のCCD撮像素子38における受光領域は、CCD撮像素子38を離さなくても従来の受光領域SOLDから受光領域SNEWに拡張され、この受光領域の拡張はアクリル基板52に形成した出射端面57によりなされる。このため、バイオセンサ50によっても、センサの測定感度の向上とセンサの小型化とを両立することができる。しかも、このバイオセンサ50によれば、出射端面57をアクリル基板52に形成すればよく、反射光の進行経路変更および導光を図るための独立した部材を必要としないので、センサのより一層の小型化とコスト低下を図ることができる。

【0077】また、この第3実施例のバイオセンサ50では、光反射面30への光の伝送および光反射面30から出射端面57までの反射光の伝送並びにCCD撮像素子38への反射光の導光に、全反射面である基板主面53を対向させたアクリル基板52を用いるに過ぎず、加工精度の高い光学デバイスを必要としない。また、このバイオセンサ50では、アクリル基板52の上端面55にAu薄膜28を直に設けて当該上端面に光反射面30

18

を形成し、このアクリル基板52とAu薄膜28でエバネッセント波結合を形成した。つまり、この第3実施例のバイオセンサ50では、光反射面30を形成する光透過媒体をアクリル基板52で賄い、光反射面30形成のための別個の光透過媒体を要しない。このため、マッチングオイルを用いる必要がなく、その使用量や使用環境温度等についての配慮も要しない。しかも、単に表裏の基板主面にクロム薄膜を形成しただけの安価なアクリル基板52を用いるに過ぎず、基板主面に手を触れて指紋等を付着してもアクリル基板における光の伝送をなんら阻害しない。従って、第3実施例のバイオセンサ50によれば、センサの使い勝手を向上させることができると共に、コスト低下を図ることもできる。

【0078】更に、バイオセンサ50は、その主要な構成部材を単純な外形を有するアクリル基板52とし、その基板主面にクロム薄膜を形成するに過ぎない。よって、バイオセンサ50によれば、センサの量産性を向上させ、低コスト化を更に図ることができる。

【0079】ここで、上記した第3実施例のバイオセンサ50の変形例について説明する。この変形例のバイオセンサ50Aは、図12に示すように、アクリル基板52の出射端面57を反転させた凸状曲面に形成された曲面端面58を有する第2の透光性基板59を有し、この第2の透光性基板59を、出射端面57と曲面端面58とを接合させてアクリル基板52に一体にして備える。この場合、第2の透光性基板59は、アクリル基板52の有する屈折率nより小さく空気の屈折率より大きい値の屈折率n0を有する透光性材料から形成されており、アクリル基板52に例えばアクリル系の接着剤にて接着されている。また、第2の透光性基板59の表裏の基板主面には、アクリル基板52と同様にクロム薄膜が蒸着等により形成されている。

【0080】この変形例のバイオセンサ50Aにあっても、光反射面30で全反射した反射光は、アクリル基板52の出射端面57から第2の透光性基板59に入射する際に、その屈折率の相違と出射端面57および曲面端面58の曲面に起因してその進行経路が外側になるよう屈折する。そして、反射光は、その後、第2の透光性基板59の基板主面間においてアクリル基板52と同様に伝送され、この第2の透光性基板59から外部に出射してCCD撮像素子38に導かれる。この際、CCD撮像素子38における受光領域は、やはり拡張される。このため、変形例のバイオセンサ50Aによっても、上記したバイオセンサ50と同様の効果(感度向上、小型化、コスト低下)を奏することができる。

【0081】このバイオセンサ50Aでは、次のような変形も採ることができる。つまり、屈折率n0の透光性材料から形成された第2の透光性基板59を予め用意しておき、これを成型型内にセットしてからアクリルをこの成型型に流し込みアクリル基板52を形成するように

10

20

30

40

50

する。このようにしてアクリル基板52を形成すれば、第2の透光性基板59の曲面端面58とアクリル基板52の出射端面57との適合のための曲面形成用研磨が不要となり、生産性の向上並びにコスト低下を図ることができる。

【0082】次に、第4実施例について説明する。この第4実施例のバイオセンサ60は、図13に示すように、上記した第3実施例のバイオセンサ50と、集光レンズの形状とその設置位置が異なる。つまり、このバイオセンサ60は、バイオセンサ50における凸レンズの集光レンズ56に替わり、かまぼこ型レンズを集光レンズ61として用い、この集光レンズ61をアクリル基板52の入射端面54に接着して備える。集光レンズ61は、アクリル基板52と同じく透光性を有するアクリル樹脂から形成されており、入射端面54にはアクリル系の接着剤にて接着されている。

【0083】従って、第4実施例のバイオセンサ60にあっても、バイオセンサ50と同様にして光源51からの光の伝送および光反射面30で反射した反射光の外部までの伝送を行ない、CCD撮像素子38には、出射端面57における屈折により、反射光を、その進行経路が図13に示すように外側に広がるように変更させて導く。このため、第4実施例のバイオセンサ60にあっても、光反射面30で全反射した反射光のCCD撮像素子38における受光領域を、CCD撮像素子38を離さなくとも従来の受光領域SOLDから受光領域SNEWに拡張し、この受光領域の拡張を出射端面57により実現する。よって、バイオセンサ60にあっても、上記したバイオセンサ50と同様の効果（感度向上、小型化、コスト低下）に加え、以下の効果を奏することができる。つまり、このバイオセンサ60では、光源51からの光の光反射面30への集光を行なう集光レンズ61がアクリル基板52と接着されているので、光反射面30に対する集光レンズ61の相対的な位置関係は、センサの組み付け後は外部からの振動等に左右されることなく維持される。よって、このバイオセンサ60によれば、センサ組み付け後のメンテナンスが不要となり、使い勝手が向上する。

【0084】ここで、上記した第4実施例のバイオセンサ60の変形例について説明する。この変形例のバイオセンサ60Aは、図14に示すように、アクリル基板52の入射端面54にかまぼこ型レンズたる集光レンズ61aを一体にして備える。つまり、アクリル基板52は、入射端面54の一部が外側に凸状の曲面をもって盛り上がるようにしてアクリルにて成形され、当初から集光レンズ61aがアクリル基板52に備え付けられる。従って、この変形例のバイオセンサ60Aによれば、集光レンズ61aの接着作業を要しないことから、第4実施例のバイオセンサ60の奏する上記の効果に加え、その生産性をより向上することができる。

【0085】次に、第5実施例について説明する。この第5実施例のバイオセンサ70は、図15に示すように、上記した第3、第4実施例のバイオセンサにおけるアクリル基板52と同様のアクリル基板72を備え、その表裏の基板主面の間に光の波動を閉じ込めて光を伝送する。そして、バイオセンサ70は、アクリル基板72の入射端面74に、その一部が外側に凸状の曲面をもって盛り上がるようにして基板に一体成形された集光レンズ73を備える。この場合、第3実施例のバイオセンサのように凸レンズの集光レンズを設けたり、第4実施例のバイオセンサのようにかまぼこ型レンズの集光レンズを入射端面に接着したりすることもできる。

【0086】また、バイオセンサ70は、アクリル基板72の上端面75に直接設けたAu薄膜28により、第3、第4実施例のバイオセンサと同様、上端面75に光反射面30を形成し、このアクリル基板72とAu薄膜28でエバネッセント波結合を形成する。そして、バイオセンサ70は、この光反射面30で全反射した反射光がアクリル基板72から出射する側の端面76の一部を、凸状曲面に形成された出射端面77として備える。この場合、この凸状曲面の出射端面77や上記の集光レンズ73を有するアクリル基板72は、アクリル樹脂の周知の成形方法、例えば射出成形、押し出し成形等により成形される。

【0087】出射端面77は、凸レンズにおける一方のレンズ曲面と同様であり、その凸状曲面の曲率は、図示するようにこの出射端面77で屈折した光がCCD撮像素子38より出射端面77に近い位置の焦点fで集光されて、CCD撮像素子38には拡大した像を結像する曲率とされている。従って、この第5実施例のバイオセンサ70では、光反射面30で全反射した反射光は、アクリル基板72から外部に出射するに当たり、出射端面77での屈折によりその進行経路が変更されてCCD撮像素子38に導かれ、CCD撮像素子38には、このCCD撮像素子38を離さなくとも、その受光領域が従来の受光領域SOLDから受光領域SNEWに拡張するようにして到達する。このため、第5実施例のバイオセンサ70にあっても、上記したバイオセンサ60Aと同様の効果（センサ感度の向上、小型化、コスト低下、メンテナンスフリー、生産性向上）を奏することができる。

【0088】次に、第6実施例について説明する。この第6実施例のバイオセンサ80は、図16に示すように、上記した第3～第5実施例のバイオセンサにおけるアクリル基板と同様のアクリル基板82を備え、その表裏の基板主面の間に光の波動を閉じ込めて光を伝送する。なお、このバイオセンサ80は、図示するように、上端面85にAu薄膜28により光反射面30が形成されている点や、光源からの光をライン状に集光する凸レンズの集光レンズ56とCCD撮像素子38を有する点および濃度測定装置40により基質濃度の測定に用いら

れることなど、上記のセンサと同様である。この場合、第4実施例のバイオセンサのようにかまぼこ型レンズの集光レンズを入射端面に接着したりすることもできる。

【0089】このバイオセンサ80は、集光レンズ56を経て光が入射する入射端面84と対向する他の端面83の一部に、凹状曲面で窪んで形成された凹部83aを有し、この凹部83aの曲面には、基板主面と同様にクロム薄膜が蒸着等により形成されている。よって、この凹部83aの凹状曲面により、アクリル基板には、その内部において光を反射させる凸状反射面86が形成される。そして、バイオセンサ80は、CCD撮像素子38をアクリル基板82の底面87に対向して備える。この場合、底面87にはクロム薄膜は形成されておらず、底面87は、アクリル基板82において基板主面で反射しつつ伝送される光の出射面となる。

【0090】上記したバイオセンサ80では、図示するように、光反射面30で全反射した反射光は、凸状反射面86に到るところでその曲面の曲率に応じて全反射し、その進行経路が底面87に向けて変えられてアクリル基板82から出射しCCD撮像素子38で受光される。しかも、この凸状反射面86での全反射により、反射光がCCD撮像素子38に到るまでのその後の反射光の進行経路は、CCD撮像素子38の受光領域が拡張するように変更される。このため、第6実施例のバイオセンサ80であっても、上記したバイオセンサ50と同様の効果（センサ感度の向上、小型化）を奏することができる。

【0091】次に、第7実施例について説明する。この第7実施例のバイオセンサ90は、図17に示すように、上記した第3～第6実施例のバイオセンサにおけるアクリル基板と同様のアクリル基板92を備え、その表裏の基板主面の間に光の波動を閉じ込めて光を伝送する。なお、このバイオセンサ90は、図示するように、上端面95にAu薄膜28により光反射面30が形成されている点や、光源からの光をライン状に集光する凸レンズの集光レンズ56とCCD撮像素子38を有する点および濃度測定装置40により基質濃度の測定に用いられることなど、上記のセンサと同様である。

【0092】このバイオセンサ90は、集光レンズ56を経て光が入射する入射端面94と対向する他の端面93の一部に、凸状曲面で盛り上がって形成された凸部93aを有し、この凸部93aの曲面には、基板主面と同様にクロム薄膜が蒸着等により形成されている。よって、この凸部93aの凸状曲面により、アクリル基板には、その内部において光を反射させる凹状反射面96が形成される。そして、バイオセンサ90は、CCD撮像素子38をアクリル基板92の底面97に対向して備える。この場合、底面97にはクロム薄膜は形成されておらず、底面97は、アクリル基板92において基板主間で反射しつつ伝送される光の出射面となる。

【0093】上記したバイオセンサ90では、図示するように、光反射面30で全反射した反射光は、凹状反射面96に到るところでその曲面の曲率に応じて全反射し、その進行経路が底面97に向けて変えられてアクリル基板92から出射しCCD撮像素子38で受光される。しかも、この凹状反射面96での全反射により、反射光がCCD撮像素子38に到るまでのその後の反射光の進行経路は、CCD撮像素子38の受光領域が拡張するように変更される。このため、第7実施例のバイオセンサ90であっても、上記したバイオセンサ50と同様の効果（センサ感度の向上、小型化）を奏することができる。

【0094】次に、第8実施例について説明する。この第8実施例のバイオセンサ100は、上記した第3実施例のバイオセンサ50（図9参照）を応用したものであり、図18に示すように、バイオセンサ50のアクリル基板52に第2の透光性基板102を付加して備える。この第2の透光性基板102は、この図18と概略斜視図である図19に示すように、アクリル基板52の出射端面57を反転させた凸状曲面に形成された曲面端面104を有し、この曲面端面104がアクリル基板52の出射端面57に接合するようにしてアクリル基板52と一体化されている。この場合、第2の透光性基板102は、アクリル基板52の有する屈折率 n より小さく空気屈折率より大きい値の屈折率 n_0 を有する透光性材料から形成されており、アクリル系の接着剤によりアクリル基板52に接着されている。なお、上記の第2の透光性基板102を予め用意しておき、これを成型型内にセットしてからアクリルをこの成型型に流し込みアクリル基板52を形成するようにすることもできる。

【0095】また、第2の透光性基板102は、曲面端面104に対向する側の端面を、対向する基板主面103に対して傾斜した出射側傾斜端面106とする。この場合、基板主面103に対する出射側傾斜端面106の傾斜は 45° とされている。この出射側傾斜端面106の表面にはクロムの薄膜が蒸着形成されており、出射側傾斜端面106は、幾何学的な全反射条件で光を反射する全反射面となる。

【0096】その一方、第2の透光性基板102における表裏の基板主面103は、クロム薄膜により全面に亘って全反射面とされているが、上記の出射側傾斜端面106と向かい合う範囲、具体的には、図19中に斜線で示す幅 $T \times$ 高さ H の範囲に亘っては、光透過面103Aとされている。つまり、この光透過面103Aの範囲に亘っては、基板主面103にはクロム薄膜が形成されていない。そして、CCD撮像素子38は、この光透過面103Aに対向して配置されている。なお、このように、一部範囲に限りクロム薄膜を要しない基板主面103とするには、当該範囲をマスキングした状態で基板主面103にクロム薄膜を形成すれば良い。また、光透過

面103Aの幅Tは、出射側傾斜端面106が45°で傾斜していることから、第2の透光性基板102の厚みに等しい。

【0097】この第8実施例のバイオセンサ100においては、光反射面30で全反射した反射光(p偏光)は、図18に示すように、アクリル基板52の出射端面57から第2の透光性基板102に入射する際に、その屈折率の相違と出射端面57および曲面端面104の曲面に起因してその進行経路が外側になるよう屈折する。そして、反射光は、図20に示すように、第2の透光性基板102の基板主面間においてアクリル基板52と同様に伝送されて出射側傾斜端面106に到り、この出射側傾斜端面106において全反射する。よって、反射光は、出射側傾斜端面106でその進行経路が光透過面103Aに向けて変更され、この光透過面103Aから第2の透光性基板102の外部に出射してCCD撮像素子38に導かれる。この際、CCD撮像素子38における受光領域は、反射光の進行経路が出射端面57および曲面端面104において外側になるよう変更されていることから、やはり拡張される。このため、第8実施例のバイオセンサ100によっても、上記したバイオセンサ50と同様の効果(感度向上、小型化、コスト低下)を奏することができる。

【0098】また、この第8実施例のバイオセンサ100では、基質測定のための光量検出を行なうCCD撮像素子38を第2の透光性基板102の基板主面103における光透過面103Aに対向させて設ければよい。よって、このバイオセンサ100によれば、その取付箇所が広いことからCCD撮像素子38の組付け作業や取扱いの簡略化を図ることができると共に、用いるCCD撮像素子38の形状や大きさ等の制約を緩和して汎用性を高めることができる。

【0099】次に、第9実施例について説明する。この第9実施例のバイオセンサ110は、図21に示すように、バイオセンサ50のアクリル基板52と同様の第1アクリル基板112を有し、この第1アクリル基板112には、第2アクリル基板120をその基板主面113に直角に接合して備える。なお、第1アクリル基板112の入射端面114側に集光レンズ56を有する点や第1アクリル基板112の上端面115にAu薄膜28により光反射面30が形成されている点などは上記したセンサと同様である。

【0100】第1アクリル基板112は、光反射面30で全反射した反射光が到達する側の端面を、対向する基板主面113に対して45度で傾斜した出射側傾斜端面116とする。この出射側傾斜端面116の表面にはクロムの薄膜が蒸着形成されており、出射側傾斜端面116は、幾何学的な全反射条件で光を反射する全反射面となる。そして、第1アクリル基板112における表裏の基板主面113には、この出射側傾斜端面116と向か

い合う範囲を除いてクロムの薄膜が蒸着形成されている。

【0101】第2アクリル基板120は、図21およびそのX方向矢視図の図22に示すように、第1アクリル基板112の出射側傾斜端面116と向かい合うよう、アクリル系の接着剤にて基板主面113に接着されており、その表裏の基板主面123には、その全面に亘ってクロムの薄膜が蒸着形成されている。また、第2アクリル基板120は、CCD撮像素子38に対向する側の端面を凹状曲面に形成された出射端面124として備える。

【0102】従って、この第9実施例のバイオセンサ110では、集光レンズ56により集光された光(p偏光)は、入射端面114から第1アクリル基板112に入射され、アクリル基板52の場合と同様にしてその基板主面間を光反射面30まで伝送され、この光反射面30で全反射する。そして、この反射光(p偏光)は、図21、図22に示すように、基板主面間を同じく伝送されて出射側傾斜端面116に到り、この出射側傾斜端面116において全反射する。その後、反射光は、出射側傾斜端面116でその進行経路が第2アクリル基板120に向けて変更され、第2アクリル基板120にその接着端面から入射する。こうして第2アクリル基板120に入射した反射光は、アクリル基板52の場合と同様にしてその基板主面間を伝送されて出射端面124に至り、外部に出射する。こうして出射端面124から外部に出射した反射光は、CCD撮像素子38に受光されるが、出射端面124における屈折により、その進行経路が図22に示すように外側に広がるよう変更されてCCD撮像素子38に導かれる。このため、第9実施例のバイオセンサ110によっても、上記したバイオセンサ50と同様の効果(感度向上、小型化、コスト低下)を奏することができる。

【0103】また、この第9実施例のバイオセンサ110であっても、CCD撮像素子38を第1アクリル基板112に対してはその基板主面113の側に配置すればよい。よって、上記のバイオセンサ100と同様に、CCD撮像素子38の組付け作業や取扱いの簡略化とその汎用性の向上を図ることができる。

【0104】以上本発明のいくつかの実施例について説明したが、本発明はこの様な実施例になんら限定されるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲において種々なる態様で実施し得ることは勿論である。

【0105】例えば、Au薄膜28の表面(露出膜面)に生体物質を固定したリガンド層を設ける場合を例に採り説明したが、Au薄膜28のこの表面に、光反射面30からのエバネッセント領域(約100nm)を越えないごく薄い膜厚(2~3nm)でカルボン酸アルコールや有機物の単分子膜或いは窒化シリコン等の無機物の薄膜を形成することもできる。このように単分子膜等を設

けても、表面プラズモン共鳴現象が生じるので基質測定に影響はない。そして、このように単分子膜等を設ければ、Au薄膜28の表面に基質を付着させないので、前回の測定時の基質の残存による影響を受けることなく、測定精度の向上を図ることができる。

【0106】また、アクリル基板52等に替えてガラス基板の他、光透過性を有する種々の樹脂基板を用いることもできる。更に、上記の実施例では、基質濃度測定の説明に際して、活性のある生体物質を固定したリガンド層32を有する基質測定用センサ部と失活した生体物質を固定したリガンド層32を有する補正用センサ部とを併用したが、基質測定用センサ部のみを有するバイオセンサとすることもできる。

【図面の簡単な説明】

【図1】第1実施例のバイオセンサ20の概略側面図。

【図2】バイオセンサ20におけるCCD撮像素子38から得られる入射角とその光量との相関関係を示すグラフ。

【図3】実施例のバイオセンサ20と従来のバイオセンサとの対比試験の結果を説明するためのグラフ。

【図4】濃度測定装置40を構成する電子制御装置42の概略構成を示すブロック図。

【図5】基質濃度測定ルーチンの処理を示すフローチャート。

【図6】ステップS150における入射角(θ_{S1} , θ_{S0})の算出の様子を説明するための説明図。

【図7】同じく、入射角(θ_{S1} , θ_{S0})の算出の様子を説明するための説明図。

【図8】第2実施例のバイオセンサ21の概略側面図。

【図9】第3実施例のバイオセンサ50の概略構成図。

【図10】バイオセンサ50におけるアクリル基板52の概略斜視図。

【図11】アクリル基板52における光の伝送の様子を説明するための説明図。

【図12】バイオセンサ50を变形した变形例のバイオセンサ50Aの概略構成図。

【図13】第4実施例のバイオセンサ60の概略構成図。

【図14】バイオセンサ60を变形した变形例のバイオセンサ60Aの概略構成図。

【図15】第5実施例のバイオセンサ70の概略構成図。

【図16】第6実施例のバイオセンサ80の要部を示す概略構成図。

【図17】第7実施例のバイオセンサ90の要部を示す概略構成図。

【図18】第8実施例のバイオセンサ100の概略構成図。

【図19】バイオセンサ100におけるアクリル基板52と第2の透光性基板102の概略斜視図。

【図20】アクリル基板52と第2の透光性基板102における光の伝送の様子を説明するための説明図。

【図21】第9実施例のバイオセンサ110要部を示す概略斜視図。

【図22】図21のX方向矢視図。

【符号の説明】

20, 21…バイオセンサ

22, 23…かまぼこ型レンズ

23a…出射面

24…マッチングオイル

26…サンプルプレート

28…Au薄膜

30…光反射面

32…リガンド層

34…集光レンズ

36…凹レンズ

38…CCD撮像素子

40…濃度測定装置

42…電子制御装置

46…ローパスフィルタ

50, 50A…バイオセンサ

51…光源

52…アクリル基板

53…基板主面

54…入射端面

56…集光レンズ

57…出射端面

58…曲面端面

59…第2の透光性基板

60, 60A…バイオセンサ

61…集光レンズ

61a…集光レンズ

70…バイオセンサ

72…アクリル基板

73…集光レンズ

74…入射端面

77…出射端面

80…バイオセンサ

82…アクリル基板

83a…凹部

84…入射端面

86…凸状反射面

90…バイオセンサ

92…アクリル基板

93a…凸部

94…入射端面

96…凹状反射面

100…バイオセンサ

102…第2の透光性基板

103…基板主面

27

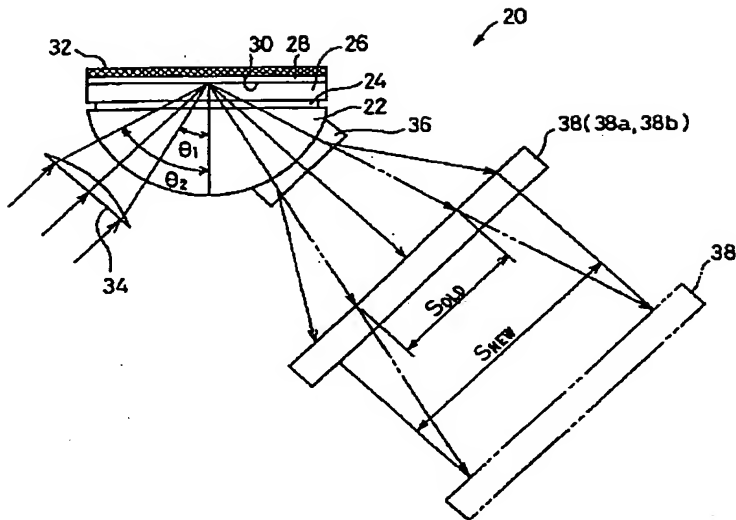
28

103A…光透過面
 104…曲面端面
 106…出射側傾斜端面
 110…バイオセンサ
 112…第1アクリル基板
 113…基板主面
 114…入射端面
 116…出射側傾斜端面

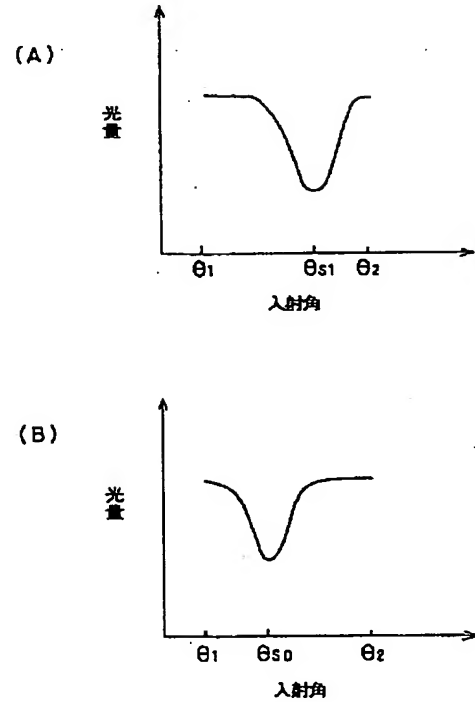
* 120…第2アクリル基板
 123…基板主面
 124…出射端面
 SNEW…受光領域
 SOLD…受光領域
 f…焦点
 θ …入射角

*

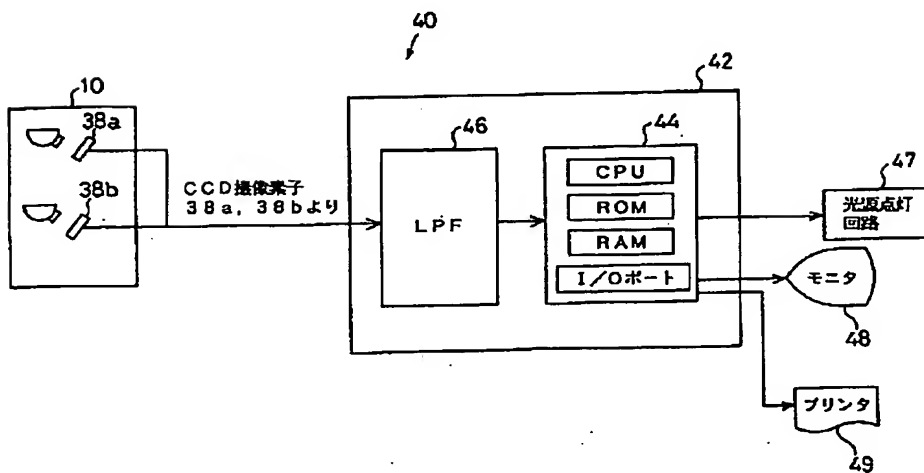
【図1】



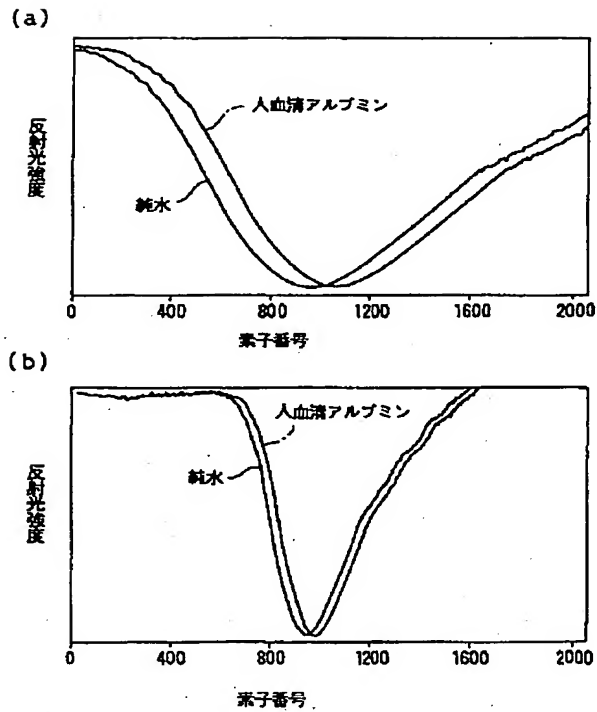
【図2】



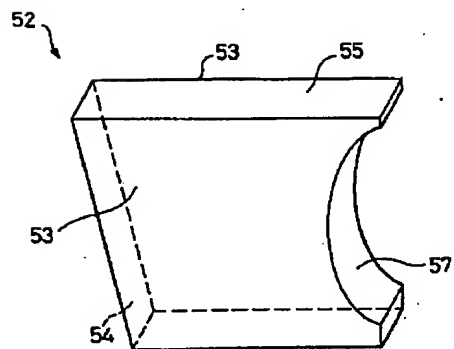
【図4】



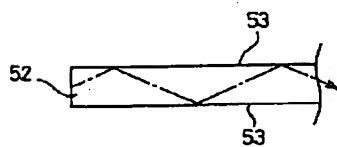
【図3】



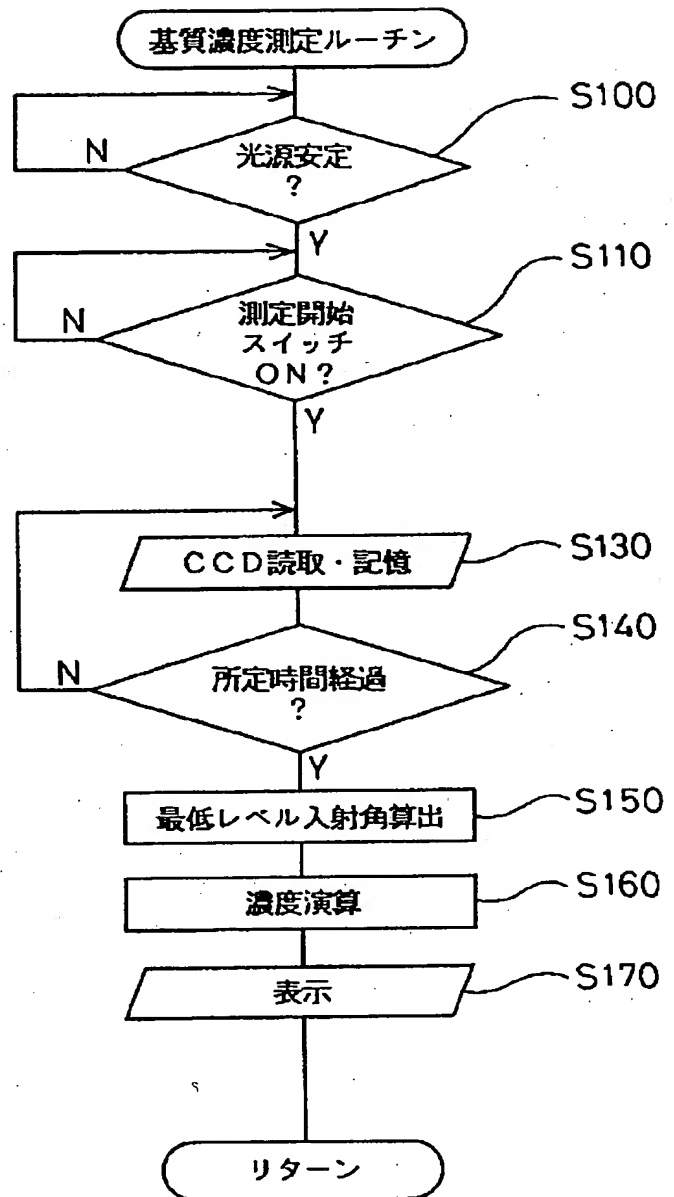
【図10】



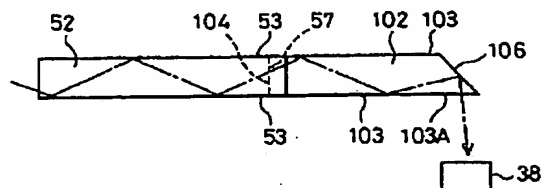
【図11】



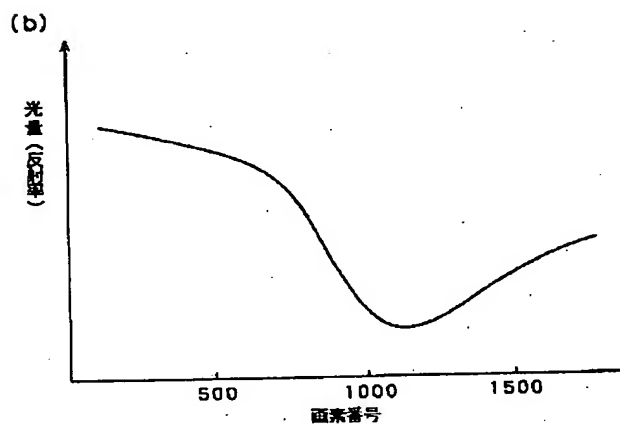
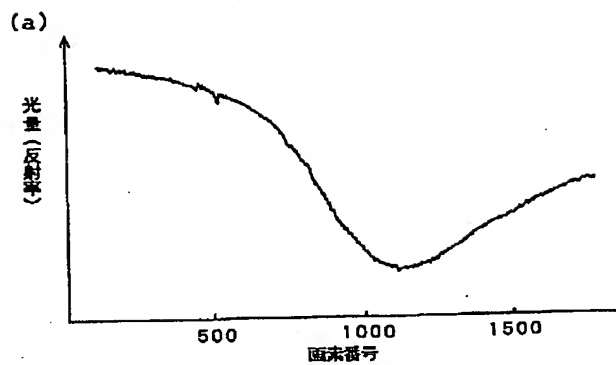
【図5】



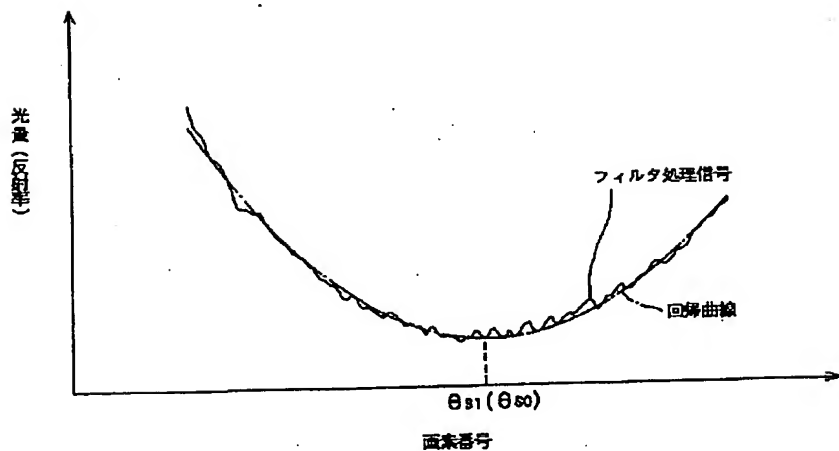
【図20】



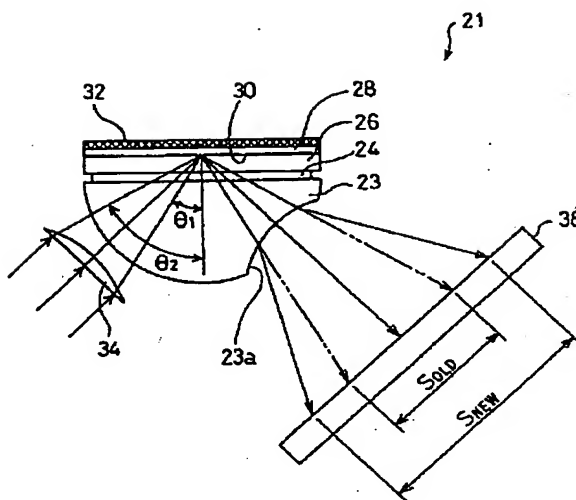
【図6】



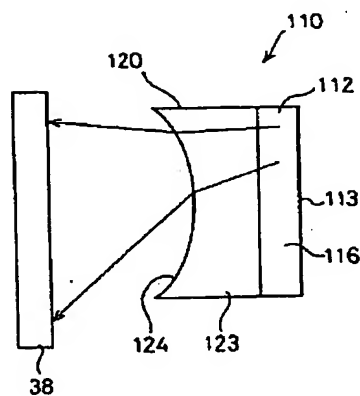
【図7】



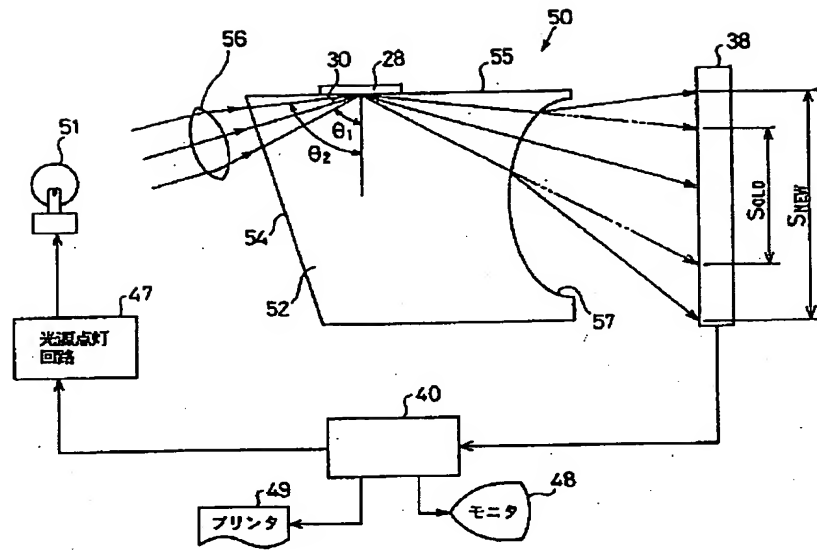
【図8】



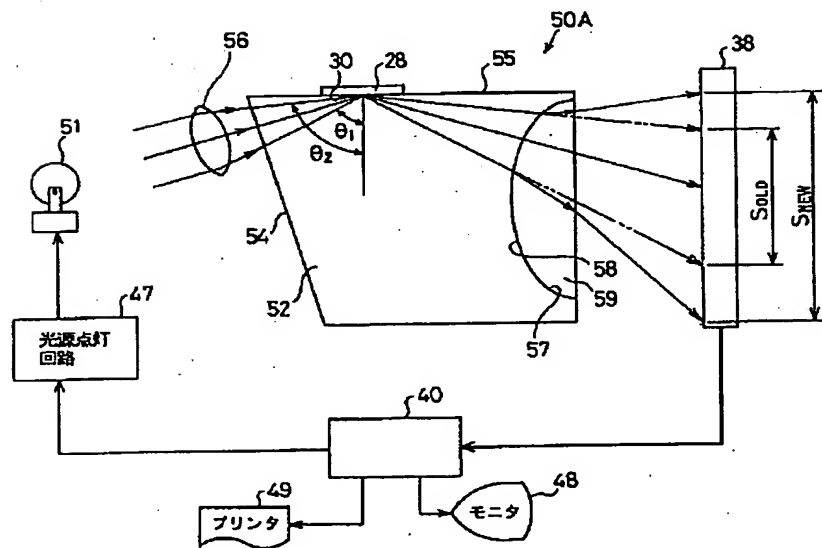
【図22】



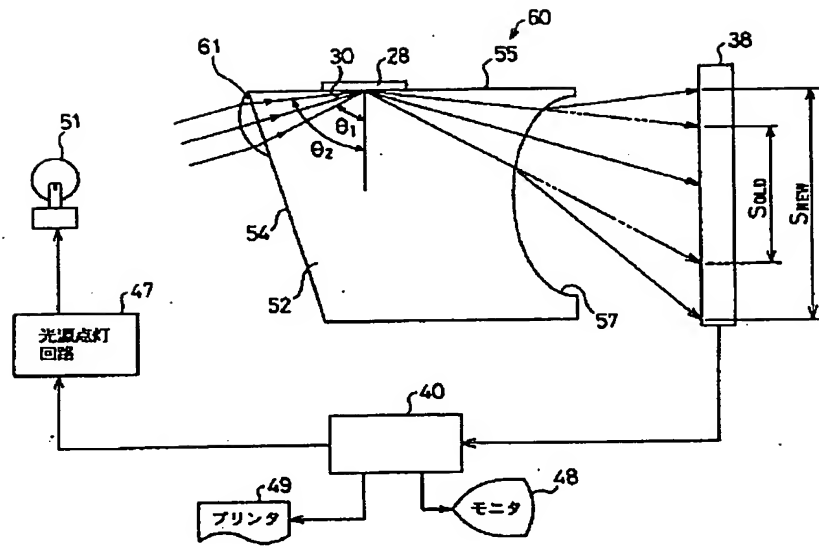
【図9】



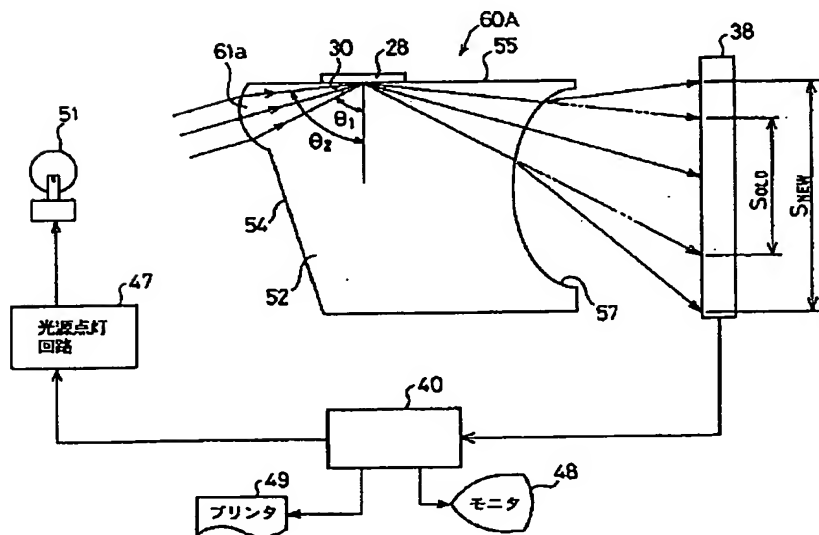
【図12】



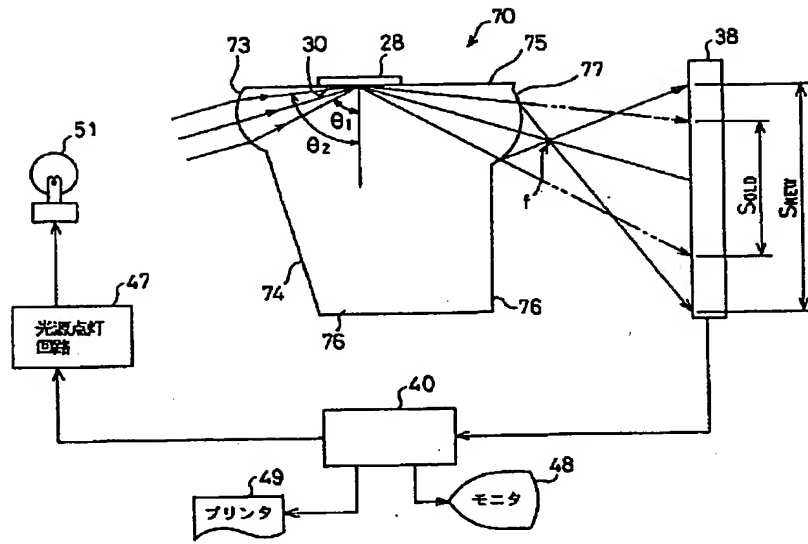
【図13】



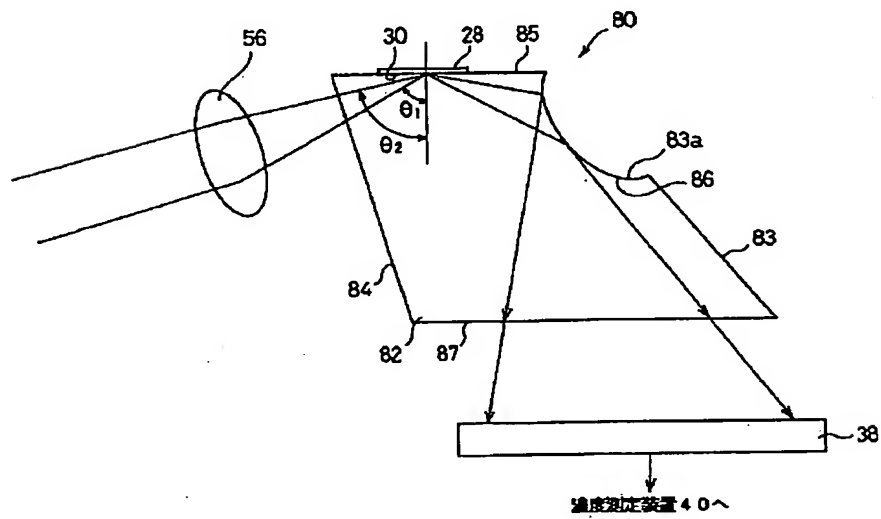
【図14】



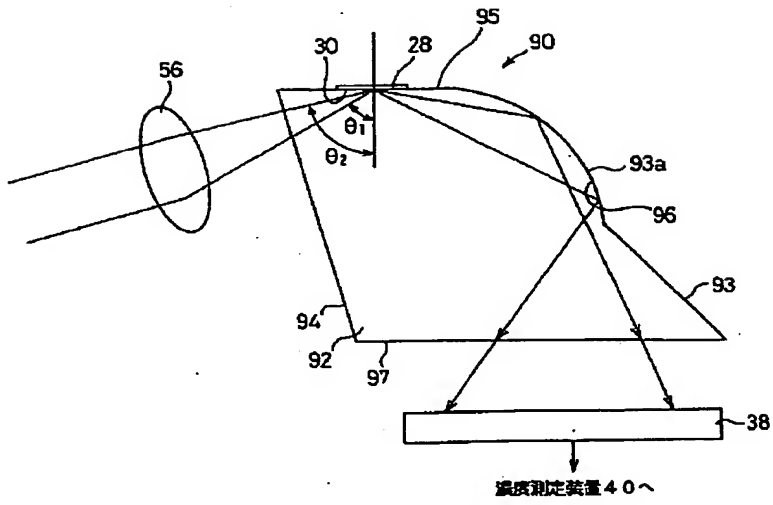
【図15】



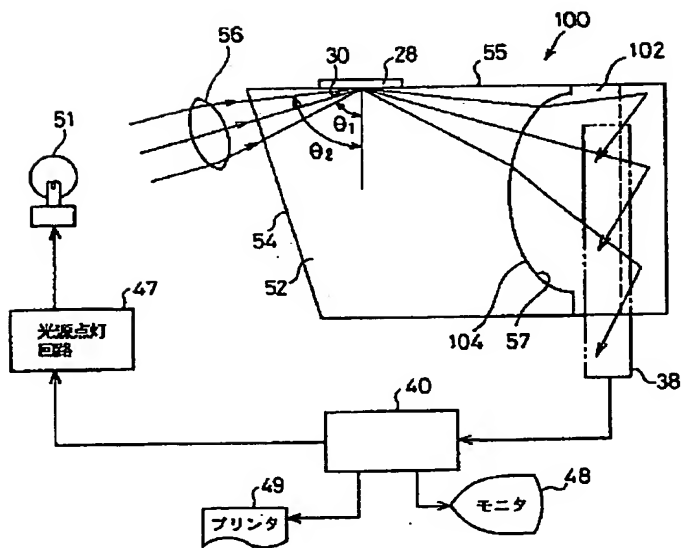
【図16】



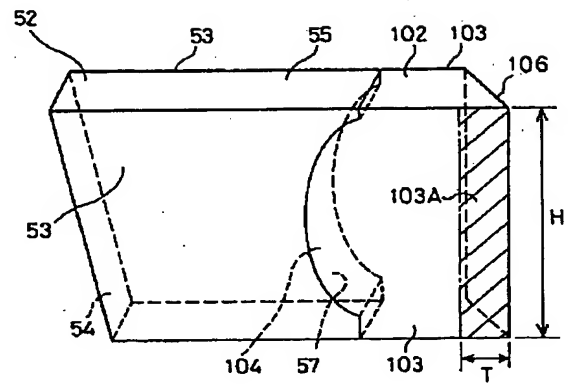
【図17】



【図18】



【図19】



【図21】

